

⑤

⑩ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

Int. Cl. 2:

C 07 C 101/04

C 07 C 101/06

C 07 C 101/08

A 61 K 31/28

DE 29 16 143 A 1

⑪

Offenlegungsschrift **29 16 143**

⑫

Aktenzeichen:

P 29 16 143.1

⑬

Anmeldetag:

20. 4. 79

⑭

Offenlegungstag:

31. 10. 79

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

20. 4. 78 Großbritannien 15658-78

26. 5. 78 Großbritannien 22968-78

⑥

Bezeichnung:

Stoffzusammensetzung mit Platin

⑦

Anmelder:

Johnson, Matthey & Co., Ltd., London

⑧

Vertreter:

Walter, H., Pat.-Anw., 8000 München

⑨

Erfinder:

Hydes, Paul Cedric, Caversham Park Village;
Watkins, David Malcolm, Tilehurst; Reading,
Berkshire (Großbritannien)

DE 29 16 143 A 1

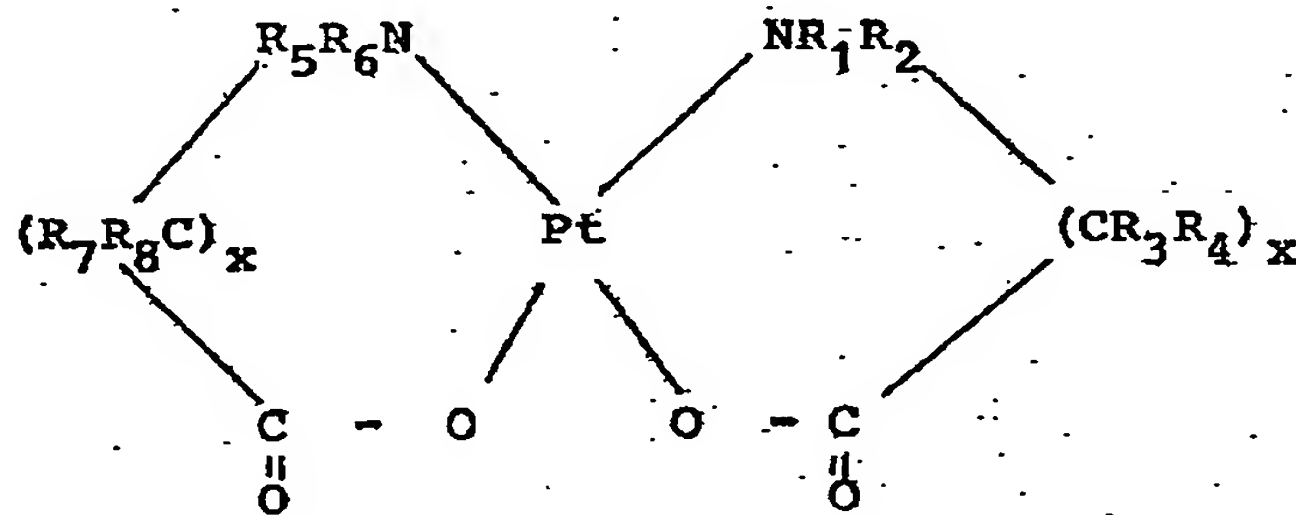
Anmelder: JOHNSON, MATTHEY & CO., LIMITED,
43 Hatton Garden, London, EC1N 8EE, England

Titel: Stoffzusammensetzung mit Platin

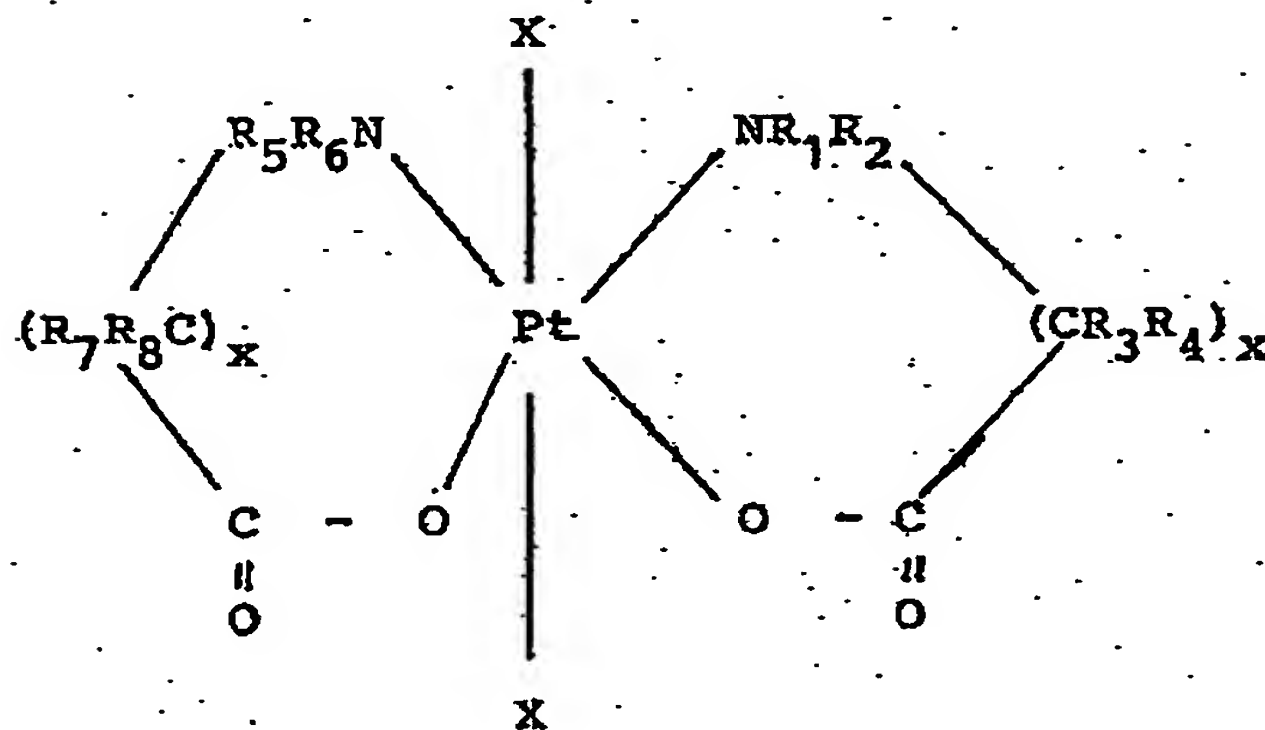
P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Stoffzusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß eine Platinkomplexverbindung die Formel hat:

I.



II.



19.4.79

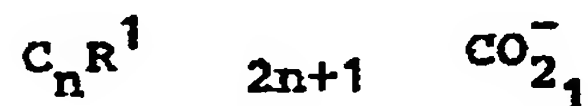
- 2 -

909844/0904

2916143

worin x 1,2 oder 3 ist und die R-gruppen gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind aus folgenden Verbindungen: Wasserstoff, substituierten oder nicht substituierten gerad- oder verzweigt-kettigen Alkyl-, Aryl-, Alkaryl-, Aralkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-, Halogen-, Pseudohalogen-, Hydroxyl-, Formyl-, Amido-, Amino-, Alkoxy-, Aryloxy-gruppen, Sulfonsäure oder -Salz und Carbonsäure, -Ester oder -Salz, oder worin zwei R-gruppen zusammen durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sind, und die in Formel II) vorhandenen X-gruppen Halogen-, Pseudohalogen- oder Hydroxylgruppen sind.

2. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere R-gruppen Carboxylat oder ein Derivat davon sind.
3. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die R-gruppe ein Ester mit der allgemeinen Formel ist:



worin n eine ganze Zahl zwischen 1 und einschließlich 9 ist und die R¹-gruppen gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind aus folgenden Verbindungen:

Wasserstoff, substituierten oder nicht substituierten gerad- oder verzweigt-kettigen Alkyl-, Aryl-, Alkaryl-, Aralkyl-, Alkenyl-Cycloalkyl- und Cycloalkaryl-, Halogen-, Pseudohalogen-, Hydroxyl-, Alkoxy-, Aryloxy-, Formyl-, Nitro-, Amido-, Amino-gruppen und Sulfonsäure-salzen.

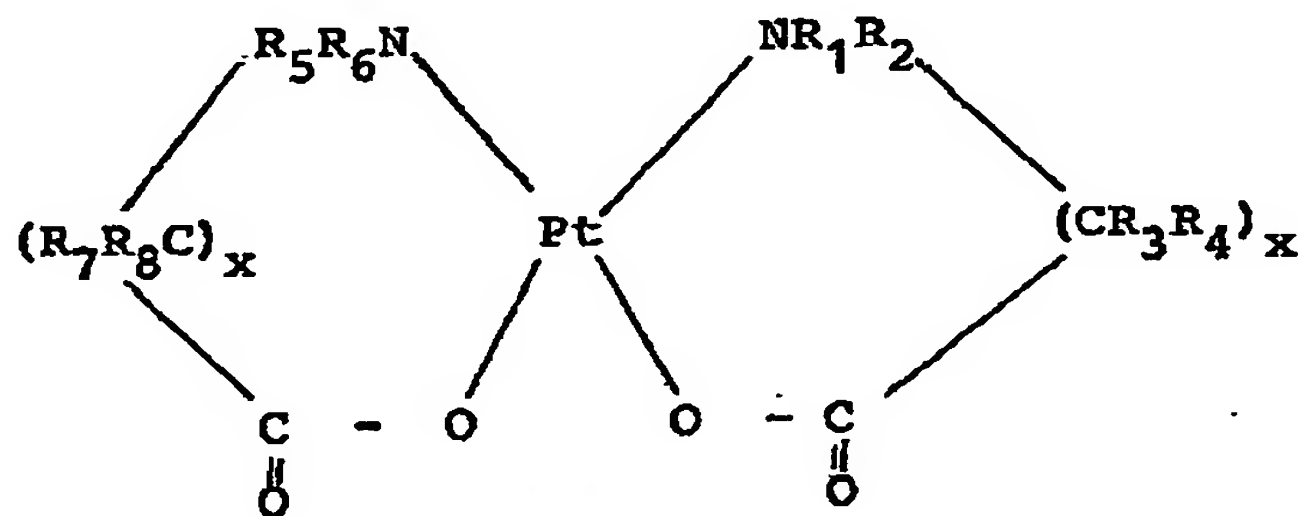
4. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 1 oder Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß zwei R^1 -gruppen durch ein doppelt gebundenes Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sind.
5. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäure, die dazu verwendet wird, um einen Komplex mit dem Platin zu bilden, aus den Gruppen ausgewählt ist, die bestehen aus: Glycin ($NH_2CH_2CO_2H$), Alanin ($CH_3CH(NH_2)CO_2H$), Valin ($(CH_3)_2CHCH(NH_2)CO_2H$), Phenylalanin ($PhCH_2CH(NH_2)CO_2H$), Asparaginsäure ($HO_2CCH_2CH(NH_2)CO_2H$), Asparagin ($NH_2COCH_2CH(NH_2)CO_2H$) und Cystein ($HSCH_2CH(NH_2)CO_2H$).
6. Anwendung einer Stoffzusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche im Zusammenhang mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger.

B e s c h r e i b u n g

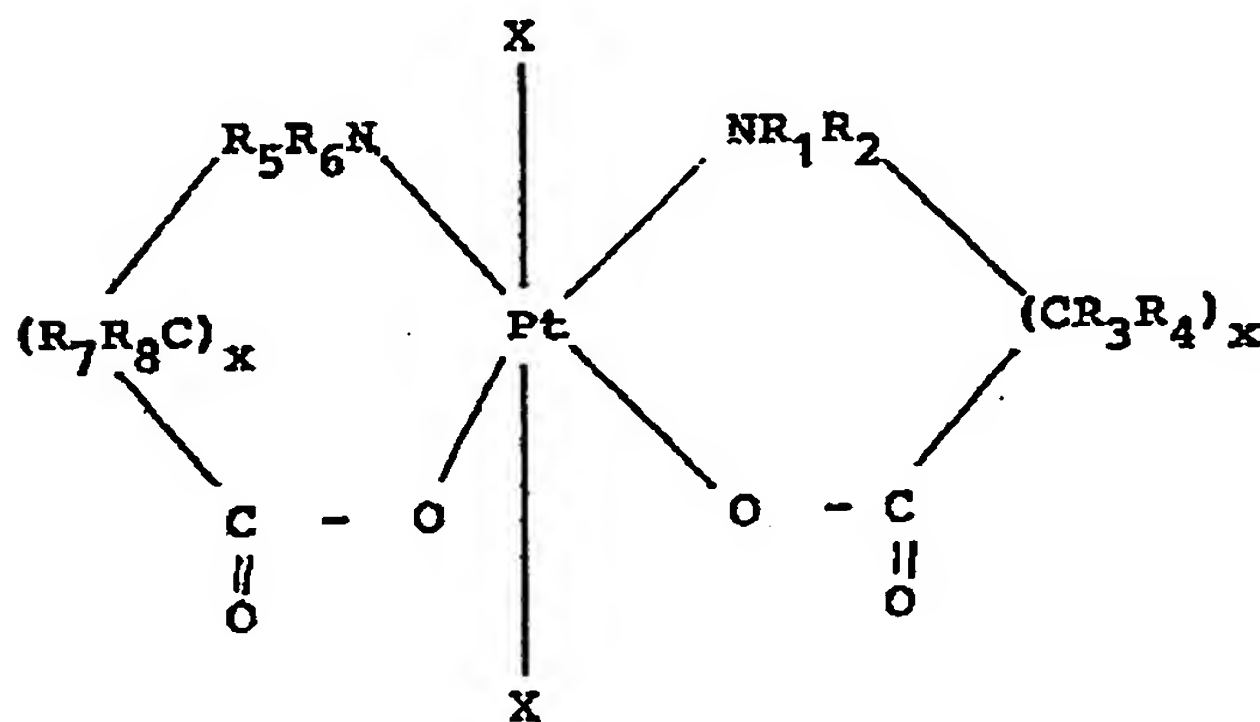
Die Erfindung bezieht sich auf Platinkomplexverbindungen, auf pharmazeutische Stoffzusammensetzungen, die sie enthalten, und auf ihre Verwendung bei der Behandlung von bösartigen Tumoren oder bösartigen Neoplasmen.

Gemäß einem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung enthält eine entsprechende Stoffzusammensetzung eine Platinkomplexverbindung mit der Formel:

I.



II.



19.4.79

- 5 -

909844/0904

worin x 1,2 oder 3 ist und die R-gruppen gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind aus folgenden Verbindungen: Wasserstoff, substituierten oder nicht substituierten gerade- oder verzweigt-kettigen Alkyl-, Aryl-, Alkaryl-, Aralkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-, Halogen-, Pseudohalogen- (wie nachfolgend definiert), Hydroxyl-, Formyl-, Amido-, Amino-, Alkoxy-, Aryloxy-gruppen, Sulfonsäuren oder -Salzen, Carbonsäuren, -Ethern oder -Salzen oder wobei zwei R-gruppen zusammen durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sind, und die vorhandenen X-gruppen in der obigen Formel II) Halogen-, Pseudohalogen- oder Hydroxylgruppen sind.

Wo eine oder mehrere der R-gruppen Carboxylate oder ein Derivat davon sind wie Ester, deren allgemeine Formel $C_n R^1_{2n+1} CO_2^-$ ist, kann es ein substituiertes Carboxylat sein, so daß n eine ganze Zahl zwischen 1 und einschließlich 9 ist und die R^1 -gruppen gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt werden aus folgenden Verbindungen: Wasserstoff, substituierten oder nicht substituierten gerade- oder verzweigt-kettigen Alkyl-, Aryl-, Alkaryl-, Aralkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-, Halogen-, Pseudohalogen- (wie nachfolgend definiert), Hydroxyl-, Alkoxy-, Aryloxy-, Formyl-, Nitro-, Amido-, Amino-gruppen und Sulfonsäuresalzen. Die obenstehende Definition soll auch Sauerstoff und Schwefel einschließen, so daß ein doppeltgebundenes Sauerstoff- oder Schwefelatom zwei R^1 -gruppen ersetzt.

J 21 P 200
19.4.79

- 6 -

909844/0904

Beispiele für einzelne Aminosäuren, die verwendet werden können, um einen Komplex mit Platin gemäß der Erfindung zu bilden, sind Glycin ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), Alanin ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CO}_2\text{H})$), Valin ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$), Phenylalanin ($\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$), Asparaginsäure ($\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$), Asparagin ($\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CO}_2\text{H})$) und Cystein ($\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$), Lencin ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$) und Glutaminsäure $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$.

3-Aminobutyrylsäure und 4-Aminobutyrylsäure sind Beispiele für β - und α -Aminosäuren beziehungsweise für solche, die verwendet werden können, um einen Platinkomplex gemäß der Erfindung bilden zu können.

Der Ausdruck Pseudohalogen in dieser Spezifikation hat die Bedeutung, die auf S. 560 von "Advanced Publishers, 1966" angegeben ist als "ein Molekül, das aus mehr als zwei elektro-negativen Atomen besteht, die in freiem Zustand den Halogenen ähneln; diese Pseudohalogene bilden Anionen, die im Verhalten den Halogenidionen ähneln". Beispiele für geeignete Pseudohalogene sind Cyanid, Cyanat, Thiocyanat und Azid.

Man fand heraus, daß Verbindungen der vorliegenden Erfindung aktiv wirksam gegen Krebs, hörsartige Tumoren oder bössartige Neoplasmen sind. Normalerweise wird die Verbindung deshalb in Zusammenhang mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger verwendet.

J 21 P 200
19.4.79

Demgemäß sieht die Erfindung in einem zweiten Aspekt eine pharmazeutische Stoffzusammensetzung vor, die eine Verbindung gemäß dem ersten Aspekt der Erfindung und einen pharmazeutisch für besagte Verbindung annehmbaren Träger enthält, vor; diese Stoffzusammensetzung kann so formuliert werden, daß sie sich z.B. für parenterale oder orale Anwendung bei Tieren eignet, die von einem bösartigen Tumor oder bösartigem Neoplasma befallen sind.

Präparative Einzelheiten von Platinkomplexen gemäß der Erfindung werden nun an Hand von Beispielen beschrieben werden.

cis-bis-(Glycinato)-platin (II)

(1) Darstellung von cis- $\text{Pt}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2$

$\text{K}_2 [\text{PtCl}_4]$ (50g) in 200 ml heißem Wasser wurde mit Aktivkohle versetzt und durch ein vorgeheiztes Sinterfilter in Glycin (53,52 g) und KOH (40 g) (6 Val) in 100 ml warmem Wasser filtiert. Die Lösung wurde in ein Becherglas überführt und auf einer Heizplatte 20 Minuten lang erhitzt, um die Lösung zu entfärben. Die Lösung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und heftig gerührt, während langsam konzentrierte HCl (30 ml) zugegeben wurde. Der ausgefällte weiße Komplex wurde durch ein Sinterfilter mit der Porenweite 3 abfiltriert, reichlich mit Wasser gewaschen und bei 50° C im Vakuum getrocknet.

Der weiße Feststoff wurde in 250 ml Wasser bei 80° C drei Stunden lang suspendiert, die abgekühlte Lösung durch ein Sinterfilter mit der Porenweite 3 filtriert und das Produkt mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 60° C getrocknet.

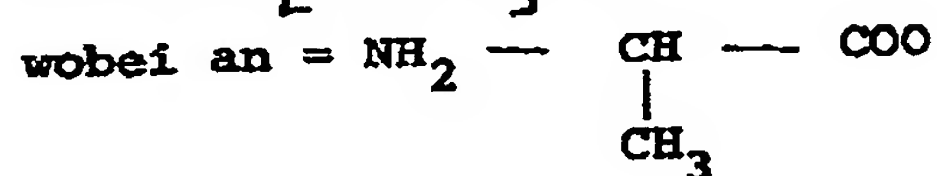
Ausbeute = 29.90 g (73 %)

Probe:

	<u>Pt</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>O</u>
errechnet % für					
$[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2]$	58.85	13.99	2.36	8.16	18.65
gefunden %	-	13.99	1.83	6.21	-

(2) cis - bis-(Alaninat)-Platin (II)

Darstellung von cis $[\text{Pt}(\text{an})_2]$ (2)



Eine Lösung von $\text{K}_2 [\text{PtCl}_4]$ (50 g) in heißem Wasser (250 ml) wurde zu Alanin (42,34 g) und Kaliumhydroxid (26,68 g) in heißem Wasser (75 ml) gegeben und die sich ergebende Lösung auf einer Heizplatte erhitzt, bis sie blaßgelb geworden war (annähernd eine Stunde). Dann wurde tropfenweise konzentrierte HCl (9,9 ml) zugegeben, um den pH-Wert der Lösung auf annähernd

drei zu bringen und die Lösung auf einer Heizplatte vier Stunden lang auf ein Volumen von 325 ml erhitzt. Der weiße Niederschlag aus der gekühlten Lösung wurde auf einem Sinterfilter mit der Porenweite drei abfiltriert, mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum bei 60° C getrocknet.

Ausbeute = 8,8 g (20 %)

Weitere Kristalle von cis- $[\text{Pt}(\text{an})_2]$ wurden durch Eindampfen der Mutterflüssigkeit auf 225 ml und nachfolgendes Abkühlen auf Raumtemperatur erhalten. Die Gesamtausbeute waren 13 g (30 %).

Probe:

	<u>Pt</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>O</u>
errechnet % für	52.56	19.40	3.26	7.54	17.24
cis- $[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO})_2]$					
gefunden %	-	19.25	3.27	7.59	-

(3) Cis-bis-(Glycinato) - trans - dihydroxoplatin (IV)

Darstellung von $[\text{Pt}(\text{OH})_2(\text{gly})_2]$

wobei $\text{gly} = \text{NH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$

cis- $[\text{Pt}(\text{gly})_2]$ (1.78 g) suspendiert in 100 Volumenanteilen H_2O_2 (20 ml) wurden auf einer Heizplatte auf 45° C

zehn Minuten lang erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der sahnige Niederschlag durch ein Sinterfilter mit der Porenweite drei abfiltriert, mit Wasser (10 ml), Äthanol und Äther gewaschen und bei Raumtemperatur an der Luft getrocknet.

Ausbeute = 1.45 g (74 %)

Probe:

	<u>Pt</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>O</u>
errechnet % für	51.73	12.73	2.67	7.42	25.45
$[\text{Pt}(\text{OH})_2(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2]$					
gefunden %	-	12.69	2.73	7.50	-

(4) cis-bis (Alaninat)-trans-dihydroxoplatin (IV)

Darstellung von $[\text{Pt}(\text{OH})_2(\text{an})_2]$

cis- $[\text{Pt}(\text{an})_2]$ (3.75 g) wurde in 100 Volumenanteilen H_2O_2 (30 ml) zehn Minuten lang auf 45° C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das weiße Produkt auf einem Sinterfilter mit der Porenweite drei abfiltriert, mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum bei 60° C getrocknet.

Ausbeute = 3.25 g (79 %)

Probe:

	<u>Pt</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>O</u>
errechnet % für	48.15	17.77	3.48	6.91	23.69
$[\text{Pt}(\text{OH})_2(\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO})_2]$					
gefunden %	-	17.00	3.53	6.55	-
$[\text{Pt}(\text{OH})_2(\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$		17.01	3.81	6.61	-
erfordert					

J 21 P 200
19.4.79

909844/0904